



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 197 02 785 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
C 07 D 473/30
A 61 K 31/52

21 Aktenzeichen: 197 02 785.7
22 Anmeldetag: 27. 1. 97
43 Offenlegungstag: 30. 7. 98

DE 197 02 785 A 1

71 Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:
Rosentreter, Ulrich, Dr., 42349 Wuppertal, DE;
Haning, Helmut, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Niewöhner, Ulrich, Dr., 42929 Wermelskirchen, DE;
Schenke, Thomas, Dr., 51469 Bergisch Gladbach,
DE; Keldenich, Jörg, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Bischoff, Erwin, Dr., 42115 Wuppertal, DE;
Schlemmer, Karl-Heinz, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Schütz, Helmuth, Dr., 42115 Wuppertal, DE;
Thomas, Günter, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen.

54 Neue cyclische Harnstoffderivate

57 Die cyclischen Harnstoffderivate werden hergestellt, indem man durch schrittweise Kondensationsreaktionen die cyclischen Derivate aufbaut. Die neuen cyclischen Harnstoffderivate eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, von peripheren Gefäßerkrankungen sowie von Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

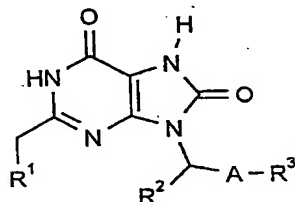
DE 197 02 785 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue cyclische Harnstoffderivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von cardiovaskulären und cerebrovasculären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems.

Phosphodiesterasen (PDE's) spielen eine wesentliche Rolle in der Regulation des intrazellulären cGMP und cAMP-Spiegels. Von den bisher beschriebenen Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen PDE I bis PDE V [Nomenklatur nach Beavo and Reifsnnyder (vgl. Beavo, J. A. and Reifsnnyder, D. H.: Trends in Pharmacol. Sci 11, 150-155 (1990))] sind die Ca-Calmodulin aktivierte PDE I, die cGMP stimulierbare PDE II und die cGMP spezifische PDE V im wesentlichen für den Metabolismus von cGMP verantwortlich. Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung dieser cGMP metabolisierenden PDE's im Gewebe sollten selektive Inhibitoren je nach Gewebsverteilung des entsprechenden Isoenzyms die cGMP-Spiegel im entsprechenden Gewebe anheben. Dieses kann zu einer spezifischen antiaggregatorischen, antispastischen, gefäßdilatorischen, und/oder antiarrhythmischen Wirkung führen.

Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt neue cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

R¹ für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder Aryl durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, die ihrerseits durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder Aryl durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert ist,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R³ für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und deren Tautomere und Salze.

Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in verschiedenen stereochemischen Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomere. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomere in bekannter Weise in die stereoisomeren Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen aromatischen 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Thienyl und Furyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht,
R¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder Phenyl durch Phenyl, Pyrimidyl, oder Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder Phenyl durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert ist,
worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und deren Tautomere und Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,
R¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder Phenyl durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder Phenyl durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert ist,

worin

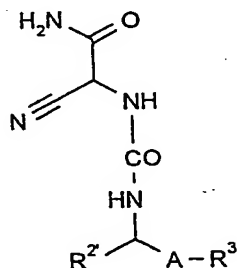
R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und deren Tautomere und Salze.

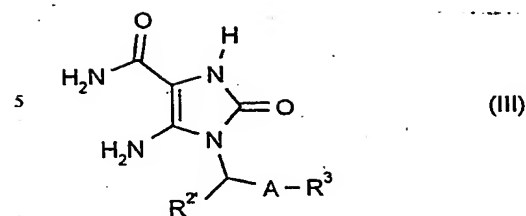
Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall R² ≠ hydroxysubstituiertem Alkyl (R^{2'}), Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

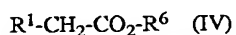


in welcher

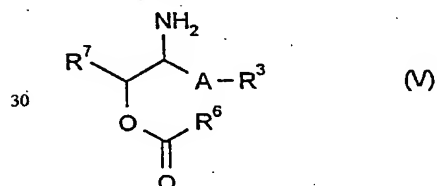
A, R², und R³ die oben angegebene Bedeutung haben, zunächst in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



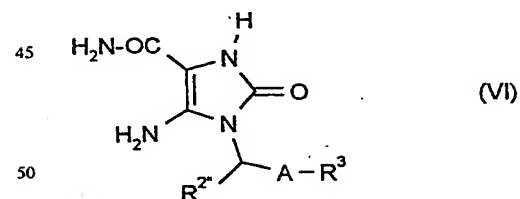
in welcher
A, R², und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
in Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base überführt,
15 und abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher
20 R¹ die oben angegebene Bedeutung hat,
und
R⁶ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,
oder
25 [B] im Fall R² = hydroxysubstituiertes Alkyl (R²') Verbindungen der allgemeinen Formel (V) in Form ihrer Salze



in welcher
R³, R⁶ und A die oben angegebene Bedeutung haben,
und
R⁷ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,
40 zunächst mit Aktivkohle und Chlorameisensäuretrichlormethylester in inerten Lösemitteln versetzt,
in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit 2-Amino-2-cyanoacetamid in Lösemitteln und in Anwesenheit einer
Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



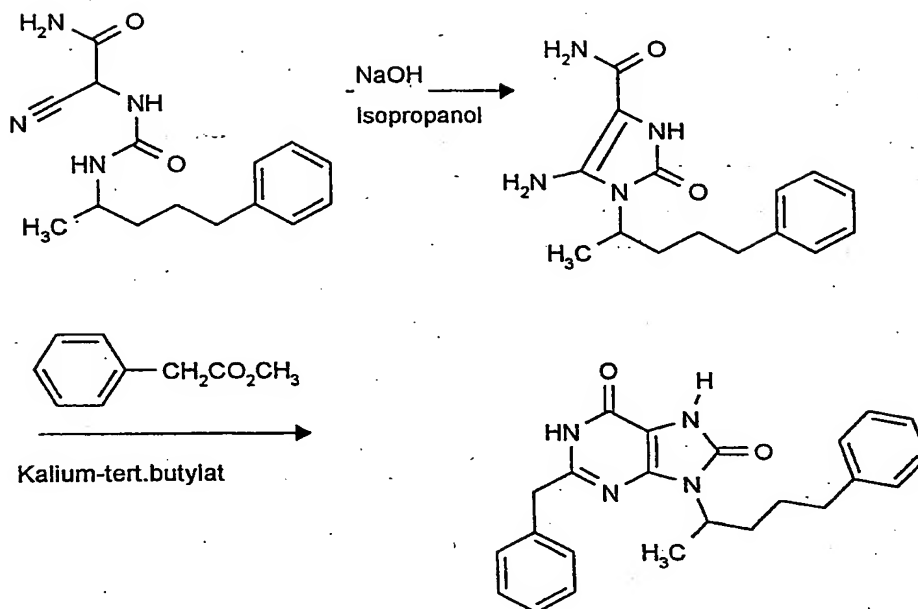
in welcher
A, R²' und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,
55 überführt und abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit
einer Base umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschema beispielhaft erläutert werden:

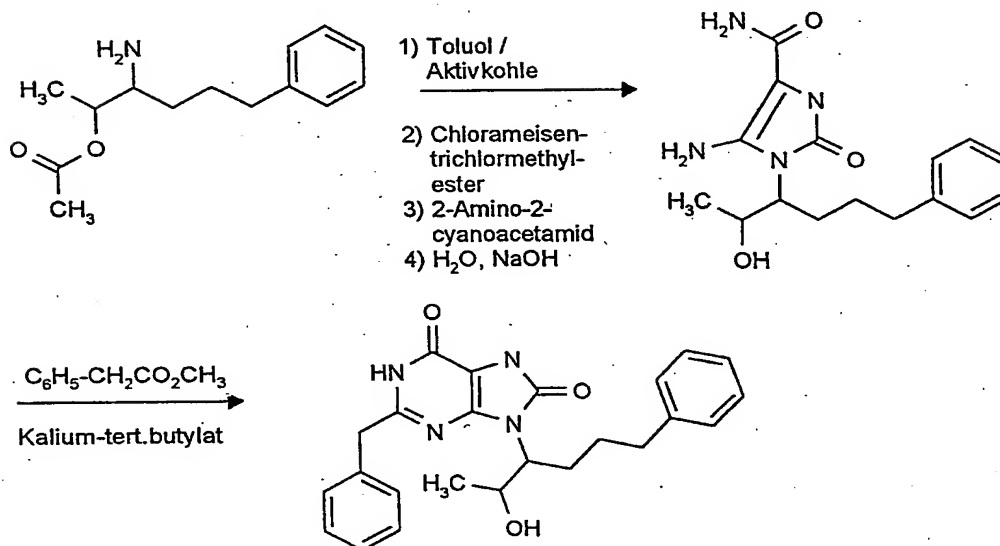
60

65

[A]



[B]



Für das Verfahren [A] und für die Cyclisierungsschritte eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder t-Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt sind Alkohole wie Ethanol, Propanol, Isopropanol oder t-Butanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Lösemittel für den ersten Schritt des Verfahrens [B] eignen sich cyclische Kohlenwasserstoffe wie beispielsweise Toluol oder Benzol, bevorzugt Toluol.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkali-hydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder Kaliumtert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbonat,

Natriummetholat, Natriumhydroxid und Kalium-tert.butanolat.

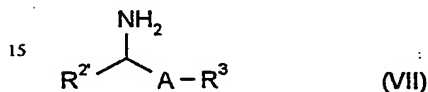
Die Base wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 4 mol, bevorzugt von 1,2 mol bis 3 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III) und (VI) eingesetzt.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis 100°C .

Die Cyclisierung wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die enantiomerenreinen Verbindungen sind nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Chromatographie der racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auf chiralen Phasen oder durch die Verwendung chiraler Ausgangsverbindungen zugänglich.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder und können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben, zunächst mit einem Dehydratisierungsmittel in inerten Lösemitteln versetzt und in einen zweiten Schritt mit 2-Amino-2-cyanoacetamid in Alkoholen umgesetzt.

Als Lösemittel eignen sich vorzugsweise Ether, wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazoloxo-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid.

Die Reaktionstemperatur kann im allgemeinen in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man in einem Bereich von -20°C bis 200°C , bevorzugt von 0°C bis 100°C .

Das Verfahren wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) und (VI) sind teilweise neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich bekannt oder können aus den entsprechenden Alkylhydroxyverbindungen zunächst mit Pyrokohlensäuredi-tert.butylester in Ethern, vorzugsweise Tetrahydrofuran und anschließend mit Acetanhydrid in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise 4-Dimethylaminopyridin bei Raumtemperatur und Normaldruck umgesetzt, gefolgt von Abspaltung der tert.-Butoxycarbonylgruppe durch Behandeln mit Säuren, vorzugsweise Salzsäure, in einem der oben aufgeführten inerten Lösemitteln bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die Variationen der Substituenten an den Aromaten werden nach bekannten Methoden durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum.

Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem differenzierten Anstieg von c-GMP. Eine Erhöhung des c-GMP-Spiegels, kann zu einer antithrombotischen, vasodilatatorischen und/oder antiarrhythmischen Wirkung führen. Die differenzierende Wirkung wird von der Verteilung der Isoenzyme im Gewebe mitbestimmt.

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor) und ANP (atrial natriuretic peptide), die den cGMP-Spiegel steigern.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass eingesetzt werden. Die relaxierende Wirkung auf glatter Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Impotenz und Inkontinenz. Weiterhin können sie auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die c-GMP stimulierbare PDE II, die c-GMP hemmbare PDE III und die cAMP spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweinearteria, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderarteria isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweinearteria, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderarteria gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anio-

nen austauschchromatographie an MonoQ® Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq ³HcAMP oder ³HcGMP enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10⁻⁶ mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca. 50% des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat ³HcAMP verwendet und dem Ansatz 10⁻⁶ mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl₂ 1 µM und Calmodulin 0,1 µM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM 10 AMP enthält, gestoppt. 100 µl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50% vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [³H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [³H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE2 wurde der [³H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10⁻⁶ M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDEI wurden Calmodulin 10⁻⁷ M und CaCl₂ 1 µM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE5 wurde mit dem [³H] cGMP SPA assay gemessen.

Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro

| Bsp.-Nr. | PDE I IC ₅₀ [nM] | PDE II IC ₅₀ [nM] | PDE V IC ₅₀ [nM] |
|----------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| 3 | 1000 | 500 | >1000 |
| 5 | >1000 | 500 | >1000 |
| 6 | >1000 | - | - |

Die Verbindungen wurden auf antihypertensive Aktivität am narkotisierten Schwein untersucht.

Die erektionsauslösende Wirkung wurde am narkotisierten Kaninchen gemessen. (C. G. Stief et al. World Journal Urology 1990, S. 233-236).

Die Substanzen wurden in Dosierungen 0,03 bis 10 mg/kg direkt in den Corpus cavernosum, intraduodenal, rektal, oral, transdermal oder intravenös appliziert.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerte, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

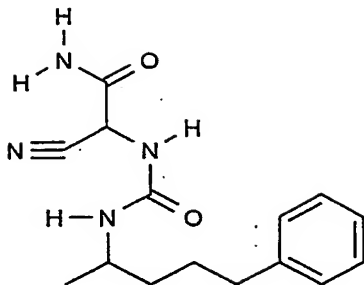
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

N-(5-Phenylpent-2-yl)-N'-ureido-cyanacetamid



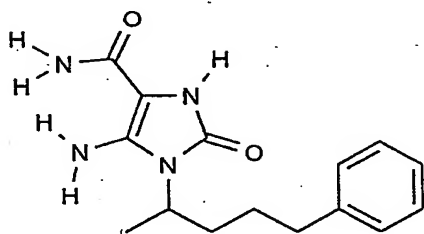
3,2 g 2-Amino-5-phenylpentan werden in 20 ml THF gelöst und mit 3,2 g N,N'-Carbonyldiimidazol versetzt. Dabei steigt die Innentemperatur auf ca. 40°C an. Es wird 15 Min. nachgerührt und dann das THF i.V. abgezogen. Zum Eindampfrückstand werden 2,0 g 2-Amino-2-cyanoacetamid und 40 ml Methanol gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h zum Rückfluß erhitzt und anschließend auf ca. 0°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und i.V. getrocknet. Man erhält so 2,7 g (= 46,9% d.Th.). Man erhält die Titelverbindung als hellbraune Kristalle.

Fp = 218°C.

NMR (200 MHz, DMSO-d₆) 0,95–1,05[3]m; 1,25–1,4[2]m; 1,45–1,65[2]m; 2,5–2,65[2]m; 3,65[1]heptett J = 8 Hz; 5,25[1]d J = 8 Hz; 6,3[1]d J = 8 Hz; 6,7[1]d J = 8 Hz; 7,1–7,3[5]m; 7,7[1]s breit; 7,9[1]s breit

Beispiel II

5-Amino-4-carboxamido-1-(5-phenylpent-2-yl)-imidazol-2(3H)-on



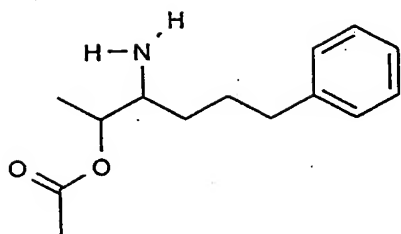
14,3 g N-(5-Phenylpent-2-yl)-N'-ureido-cyanacetamid werden in 10 ml Wasser und 2 ml Isopropanol suspendiert. Nach Zugabe von 15 ml 1n Natronlauge wird ca. 15 Min. zum Rückfluß erhitzt. Die klare, braune Lösung wird abgekühlt, mit verd. Zitronensäure sauer gestellt und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Man erhält so 4,4 g schwach braunen festen Schaum, der an Kieselgel (Merck Si 60 0,04–0,063 mm) mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch im Verhältnis von 100 : 0 bis 90 : 10 chromatographiert wird. Man erhält so eine Fraktion, die nach Eindampfen i.V. 3,6 g (= 83,3% d.Th.), die Titelverbindung als festen, gelben Schaum ergibt.

DC RF-Wert = 0,3; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05719

NMR (300 MHz, CD₃OD) 1,4[3]d J = 8 Hz; 1,45–1,75[3]m; 2,05–2,2[1]m; 2,5–2,7[2]m; 4,1–4,25[1]m; 7,1–7,3[5]m

Beispiel III

2-Acetoxy-3-amino-6-phenylhexan Hydrochlorid



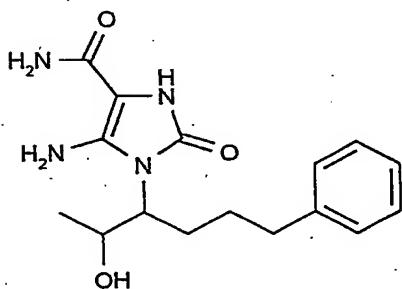
10 g 3-Amino-2-hydroxy-6-phenylhexan (Diastereomeregemisch) werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 11,2 g Pyrokohlensäuredi-tert.butylester versetzt. Nach 10 Min. Rühren bei ca 20°C werden 5 ml Acetanhydrid und 0,1 g 4-Dimethylaminopyridin zugegeben. Die Reaktionslösung wird über Nacht stehen gelassen. Dann wird noch einmal 0,1 g 4-Dimethylaminopyridin zugegeben und 4 h bei ca 20°C stehen gelassen. Die Reaktionslösung wird i.V. eingedampft und der Eindampfrückstand in 100 ml 1,3 n HCl in Diethylether gelöst. Diese Lösung wird 2 Tage bei ca 20°C gerührt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird abgesaugt und i.V. getrocknet. Man erhält so 11,8 g (= 83,9% d.Th.) Titelverbindung als weiße Kristalle.

Fp= 118°C.

NMR (200 MHz, CDCl₃) 1,3 und 1,35[3]d J = 8 Hz; 1,6–2,05[4]m; 2,15[3]s; 2,55–2,75[2]m; 3,3–3,45[1]m; 5,0–5,25[1]m; 7,1–7,3[5]m; 8,5–8

Beispiel IV

5-Amino-4-carboxamido-1-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-imidazol-2(3H)-on

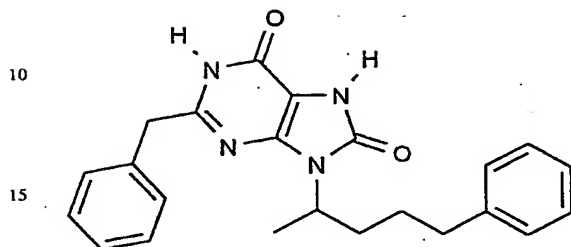


11,2 g 2-Acetoxy-3-amino-6-phenylhexan Hydrochlorid (Diastereomerengemisch) werden in 100 ml Toluol gelöst und mit 0,21 g Aktivkohle versetzt. Unter Rühren werden 4,97 ml Chlorameisensäuretrichlormethylester zugetropft und die Reaktionsmischung anschließend 3 h bei 80–90°C gerührt. Dann werden noch einmal 11 ml Chlorameisensäuretrichlormethylester zugegeben und 1 h bei ca 90°C gerührt. Nach Abkühlen wird die Aktivkohle abfiltriert und das Filtrat mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die org. Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird in 60 ml Methanol gelöst und mit 4,32 g 2-Amino-2-cyanoacetamid versetzt. Nach 1 h Rühren bei ca 20°C wird i.V. eingedampft und der Eindampfrückstand mit 167 ml 1n Natronlauge und einigen ml Isopropanol versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei ca 80°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird nach Abkühlen mit verd. Zitronensäurelösung angesäuert und zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird an Kieselgel (Merck Si 60 0,04– 0,063 mm) mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch im Verhältnis von 100 : 0 bis 20 : 1 chromatographiert. Man erhält so eine Fraktion, die nach Eindampfen 8,4 g (= 64% d.Th.) der Titelverbindung als festen weißen Schaum ergibt.

DC RF-Wert = 0,13; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

Beispiel 1

2-Benzyl-9-(5-phenylpent-2-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



0,72 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(5-phenylpent-2-yl)-imidazol-2(3H)-on werden zusammen mit 1,5 g Phenyllessigsäuremethylester und 1,4 g Kalium tert.butylat in 10 ml absolutem Ethanol 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden verd. Zitronensäurelösung und Ethylacetat zugegeben. Die Ethylacetatphase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Rückstand ergibt aus Methanol 0,446 g (= 46% d. Th.) der Titelverbindung als schwach gelbe Kristalle.

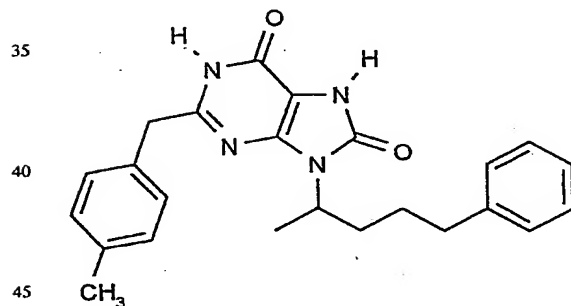
Fp= 218°C.

DC RF-Wert= 0,5; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05719.

NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 1,35–1,65[2]m; 1,5[3]d J = 8 Hz; 1,7–1,9[1]m; 2,15–2,35[1]m; 2,45–2,7[2]m; 3,9[2]s; 4,4–4,6[1]m; 7,05–7,35[10]m; 7,4[1]s

Beispiel 2

2-(4-Methylphenyl)methyl-9-(5-phenylpent-2-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



0,72 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(5-phenylpent-2-yl)-imidazol-2(3H)-on werden mit 1,82 ml 4-Methylphenyllessigsäureethylester analog zur Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt.

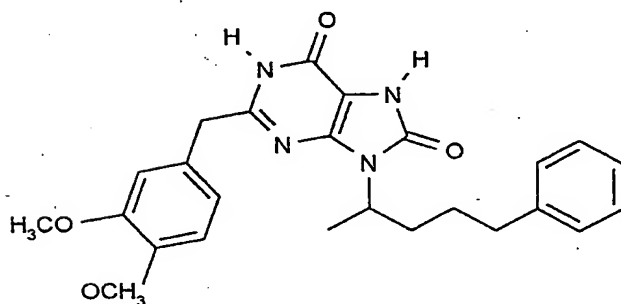
Ausbeute: 0,58 g (= 57,6% d.Th.) Kristalle aus Methanol.

NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 1,35–1,65[2]m; 1,5[3]d J = 8 Hz; 1,7–1,9[1]m; 2,15–2,35[1]m; 2,3[3]s; 2,45–2,7[2]m; 3,9[2]s; 4,4–4,6[1]m; 7,05–7,35[10]m; 7,4[1]s

DC RF-Wert= 0,34; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

Beispiel 3

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl-9-(5-phenylpent-2-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



0,72 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(5-phenylpent-2-yl)-imidazol-2(3H)-on werden mit 2,29 g 3,4-Dimethoxyphenyl-essigsäureethylester analog zur Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt.

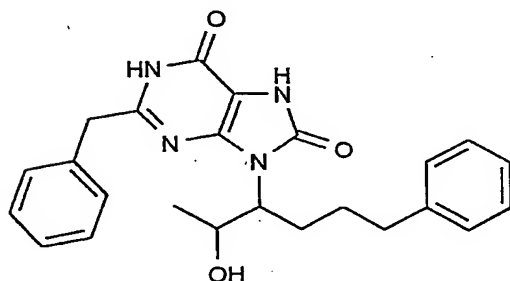
Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel Si60 gereinigt.
Ausbeute 0,423 g (= 37,7% d.Th.) als fester Schaum.

NMR (200 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 1,35–1,65[2]m; 1,5[3]d $J = 8 \text{ Hz}$; 1,7–1,9[1]m; 2,15–2,35[1]m; 2,3[3]s; 2,45–2,7[2]m; 3,8[6]s; 3,9[2]s; 4,4–4,6[1]m; 6,75–6,9[3]m; 7,05–7,35[7]m; 7,4[1]s.

DC RF-Wert = 0,31; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

Beispiel 4

2-Benzyl-9-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



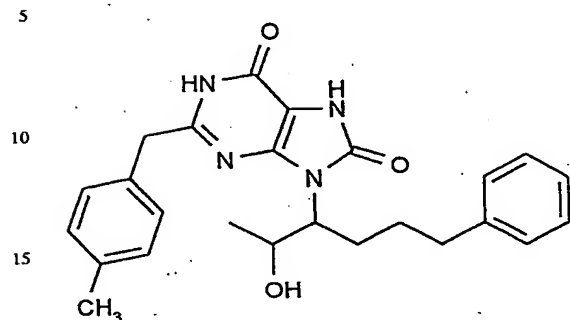
0,796 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-imidazol-2(3H)-on (Diastereomerengemisch) werden zusammen mit 2,2 g Kaliumtert.butylat und 1,44 ml Phenylessigsäuremethylester in 10 ml absolutem Ethanol 2 h 45 Min unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden verd. Zitronensäurelösung und Ethylacetat zugegeben. Die Ethylacetatphase wird mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der Eindampfrückstand wird an Kieselgel (Merck Si 60 0,04–0,063 mm) mit einem Dichlormethan/Methanol-Gemisch im Verhältnis von 100 : 0 bis 10 : 1 chromatographiert. Man erhält so eine Fraktion, die nach Eindampfen 0,369 g (= 35,2% d.Th.) die Titelverbindung als festen weißen Schaum ergibt.

DC RF-Wert = 0,25; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

DE 197 02 785 A 1

Beispiel 5

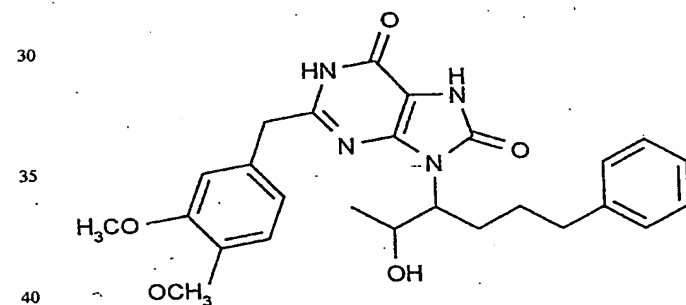
2-(4-Methylphenyl)methyl-9-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



0,796 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-imidazol-2(3H)-on (Diastereomerenmischung) werden mit 1,82 g 4-Methylphenylessigsäureethylester analog zur Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel Si60 gereinigt. Ausbeute 0,257 g (= 23,8% d.Th.) als fester Schaum. DC RF-Wert = 0,32; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

Beispiel 6

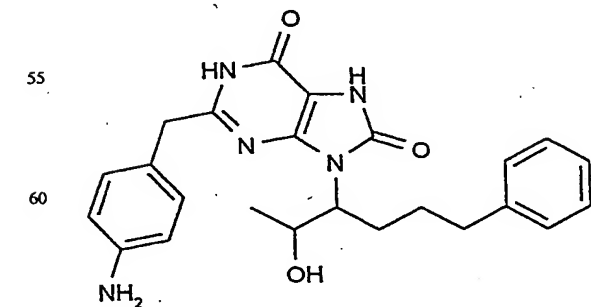
2-(3,4-Dimethoxyphenyl)methyl-9-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



0,796 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-imidazol-2(3H)-on (Diastereomerenmischung) werden mit 2,29 g 3,4-Dimethoxyphenylessigsäureethylester analog zur Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel Si60 gereinigt. Ausbeute 0,27 g (= 22,6% d.Th.) als fester Schaum. DC RF-Wert = 0,27; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

Beispiel 7

2-(4-Aminophenyl)methyl-9-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-purin-6,8(1H,7H)-dion



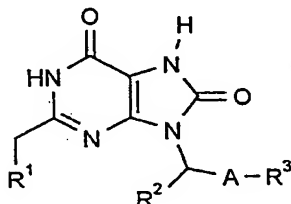
0,796 g 5-Amino-4-carboxamido-1-(2-hydroxy-6-phenylhex-3-yl)-imidazol-2(3H)-on (Diastereomerenmischung) werden mit 1,65 g 4-Aminophenylessigsäuremethylester analog zur Vorschrift des Beispiels 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel Si60 gereinigt.

Ausbeute 0,219 g(= 20,2% d.Th.) als fester Schaum.

DC RF-Wert= 0,25; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10 : 1; Merck Si60 Art.Nr. 1.05549

Patentansprüche

1. Cyclische Harnstoffderivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht,

R¹ für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder Aryl durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist, die ihrerseits durch Halogen, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder Aryl durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert ist, worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R³ für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und deren Tautomere und Salze.

2. Cyclische Harnstoffderivate der Formel nach Anspruch 1, in welcher

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht,

R¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder Phenyl durch Phenyl, Pyrimidyl, oder Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder Phenyl durch eine Gruppe der Formel -NR⁴R⁵ substituiert ist, worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R³ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist, und deren Tautomere und Salze;

3. Cyclische Harnstoffderivate der Formel nach Anspruch 1, in welcher

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

R¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen und/oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder Phenyl durch Phenyl oder Pyridyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy oder

durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder Phenyl durch eine Gruppe der Formel $-NR^4R^5$ substituiert ist,

5 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

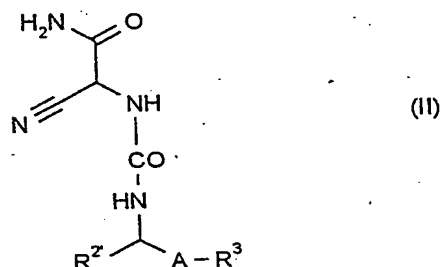
R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
10 für Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

R^3 für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
15 und deren Tautomere und Salze.

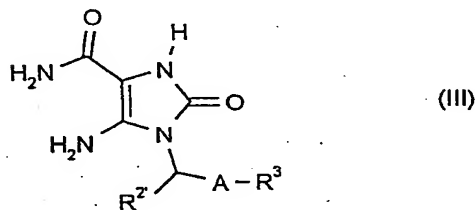
4. Cyclische Harnstoffderivate nach Anspruch 1 bis 3 als Arzneimittel.

5. Verfahren zur Herstellung von cyclischen Harnstoffderivaten nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man

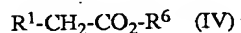
[A] im Fall $R^2 \neq$ hydroxysubstituiertem Alkyl ($R^{2'}$), Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



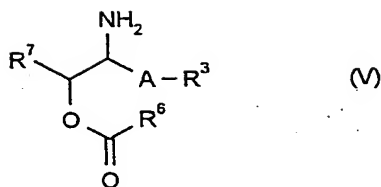
in welcher
A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
35 zunächst in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher
A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,
in Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base überführt,
50 und abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher
55 R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,
und
 R^6 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,
in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umgesetzt,
oder
60 [B] im Fall $R^2 =$ hydroxysubstituiertes Alkyl ($R^{2'}$) Verbindungen der allgemeinen Formel (V) in Form ihrer Salze



in welcher

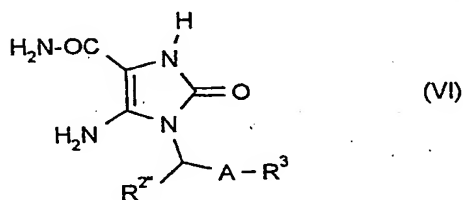
R^3 , R^6 und A die oben angegebene Bedeutung haben,

und

R^7 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

zunächst mit Aktivkohle und Chlorameisensäuretrichlormethylester in inerten Lösemitteln versetzt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit 2-Amino-2-cyanoacetamid in Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und abschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base umgesetzt.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens ein cyclisches Harnstoffstoffderivat nach Anspruch 1 bis 3 und physiologisch unbedenkliche Formulierungshilfsmittel.

7. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

8. Arzneimittel nach Anspruch 6 und 7 zur Behandlung von Impotenz.

9. Verwendung von cyclischen Harnstoffderivaten nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

10. Verwendung von cyclischen Harnstoffderivaten nach Anspruch 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen, von peripheren Gefäßerkrankungen und Erkrankungen des Urogenitaltraktes.

- - Leerseite - -